

根治的膀胱全摘術後に Henoch-Schönlein 紫斑を発症した 1 例

石垣 華子¹, 伊藤 悠城¹, 竹島 徹平¹, 河合 正記¹
平井耕太郎¹, 白井 明², 堀田 綾子³, 斉藤 生朗³

¹国立病院機構相模原病院泌尿器科, ²国立病院機構相模原病院皮膚科

³国立病院機構相模原病院病理診断科

HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURA DEVELOPED AFTER RADICAL CYSTECTOMY

Hanako ISHIGAKI¹, Hiroki ITOU¹, Teppei TAKESHIMA¹, Masaki KAWAI¹,
Koutarou HIRAI¹, Akira SHIRAI², Ayako HORITA³ and Ikuo SAITOU³

¹The Department of Urology, National Hospital Organization Sagamihara National Hospital

²The Department of Dermatology, National Hospital Organization Sagamihara National Hospital

³The Department of Pathology, National Hospital Organization Sagamihara National Hospital

We report a case of Henoch-Schönlein purpura that developed after radical cystectomy. The patient was a 70-year-old man who visited our hospital with a chief complaint of asymptomatic macroscopic hematuria and was diagnosed with invasive bladder cancer. After providing one course of gemcitabine and cisplatin therapy as neoadjuvant chemotherapy, radical cystectomy was performed. Due to postoperative formation of an abscess just beneath the rectus abdominis muscle, the patient was administered antibiotic treatment. Purpura developed on postoperative day 23, and was diagnosed as Henoch-Schönlein purpura based on skin biopsy. Symptoms disappeared approximately 3 weeks later, after initiating treatment with diaphenylsulfone and prednisolone.

(Hinyokika Kiyo 59 : 663-667, 2013)

Key words : Henoch-Schönlein purpura, Radical cystectomy

緒 言

Henoch-Schönlein 紫斑 (以下 HSP) は細小血管炎により四肢の紫斑, 腹痛, 関節痛, 腎障害を呈する疾患である。主に小児に発症する疾患であり, 成人の発症は全体の約 5 % と報告されている。原因としては上気道感染が先行するものや薬剤性などがある。われわれは膀胱癌に対する膀胱全摘術後に発症し, 腎機能低下を伴った 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 70 歳, 男性

主 訴 : 無症候性肉眼的血尿

既往歴 : 心房細動 (抗血小板薬内服中), 肺炎

現病歴 : 無症候性肉眼的血尿で受診。膀胱鏡・MRI で左側壁に膀胱腫瘍を認めた。経尿道的膀胱腫瘍切除術を行い, 病理は urothelial carcinoma, G3, pT2, with carcinoma in situ であった。画像上遠隔・リンパ節転移を指摘されず, 術前化学療法・膀胱全摘術の方針とした。GC 療法 (gemcitabine 1,600 mg・cisplatin 120 mg) を 1 コース施行後肺炎を発症したため

抗生剤による治療を行った。肺炎による全身状態低下があったため術前化学療法は 1 コースで終了とし, 膀胱全摘術施行目的に入院した。

入院時現症 : 血圧 130/75 mmHg, 脈拍 75 回/分。

入院時検査所見 : 尿検査で WBC 20~29/H, RBC 30~49/H を認めたほかは明らかな異常は認めなかった。

入院後経過 : 膀胱全摘出・回腸導管造設術施行。摘出標本の病理診断は urothelial carcinoma, G3, pTis であった。術後 4 病日から 38°C の発熱があり尿路感染を疑いスルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム 2 g/日, タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム 9 g/日による抗生剤治療を行うも解熱せず, 8 病日に腹部 CT を行った。回腸導管より足側の腹直筋下・骨盤内に膿瘍を認めたため同部位にカテーテルを留置し抗生剤をメロペネム 1 g/日に変更した (Fig. 1)。採取した膿からは methicillin resistant staphylococcus aureus (MRSA) が培養同定された。14 病日に再度創部の培養を行ったところ MRSA が培養同定されたため抗生剤を硫酸アルベカシン 200 mg/日に変更した。その後解熱傾向となったが, 18 病日に会陰部疼



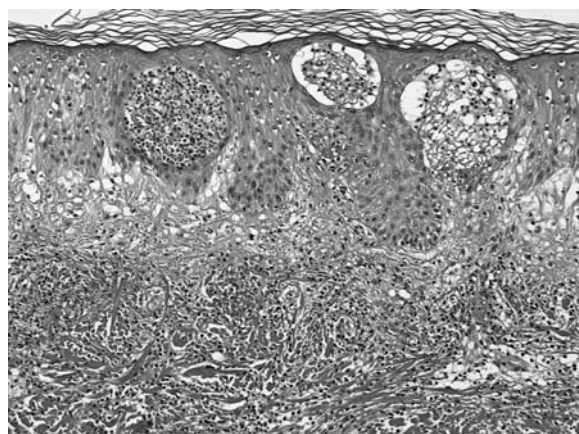
Fig. 1. CT showed abscess under rectus abdominis 8 days after total cystectomy.

痛・硬結・発赤が出現した。感染の悪化を疑い抗生剤をテイコプラニン 800 mg/日・セフェピム 2 g/日に変更し症状・炎症所見は改善したが、21病日に両側膝窩の紫斑を認めた。皮膚生検で毛細血管壁に好中球の浸潤とフィブリノイド変性を認め HSP と診断された (Fig. 2)。23病日に両側膝関節腫脹・疼痛と尿中蛋白 1.5 g/day を認めジアフェニルスルフォンを 75 mg/

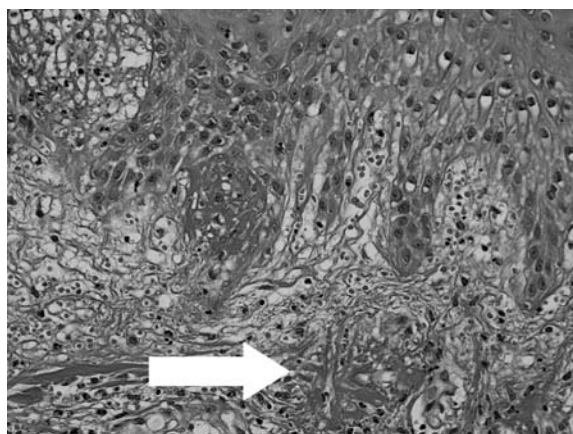
day で開始した。血液検査所見では IgA 378, 凝固第Ⅻ因子活性113%で正常範囲内, IgG 2,600 と高値であった。ジアフェニルスルフォン開始後紫斑は消退傾向であったが膝関節痛が改善しないため29病日にプレドニゾン (PSL) を 30 mg/day で開始した。37病日には関節痛は改善し PSL を 20 mg/day に減量, 尿中蛋白は 3.57 mg/dl まで減少した。42病日に症状改善のため退院, PSL は漸減の後89病日に中止した (Fig. 3)。術後化学療法として退院 2 カ月後に GC 療法 (gemcitabine 1,600 mg・cisplatin 120 mg) を 1 コース施行した。1 コース施行中に CTCAE grade 3 の悪心があり, 本人の希望で術後化学療法は 1 コースで終了とした。現在まで紫斑などの症状や蛋白尿は出現せず, 膀胱癌も再発・転移を認めていない。

考 察

HSP は IgA 抗体優位の免疫複合体が細小血管に沈着する全身性の細血管炎である。様々な誘引により IgA 産生能が亢進し, IgA 免疫複合体が形成されて細小血管に沈着することで補体や好中球が活性化される。それにより炎症性サイトカインや化学伝達物質の



a



b

Fig. 2. Histopathological examination of the skin showed perivascular neutrophil infiltration (HE, ×40) (a), (HE, ×100) (b).

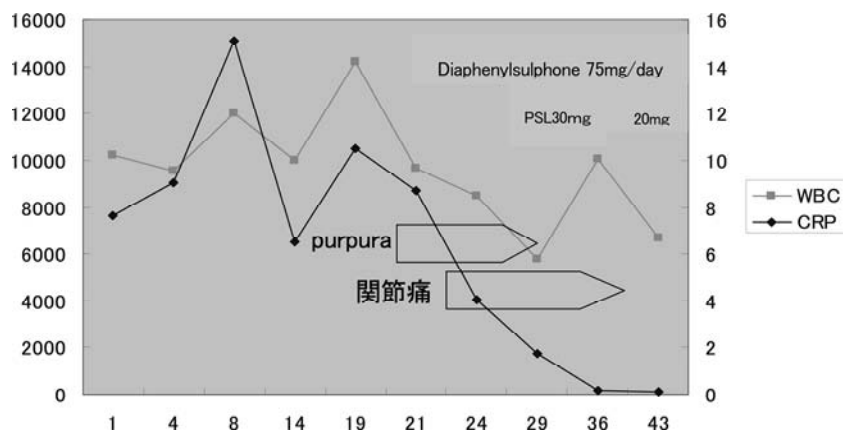


Fig. 3. The postoperative course table.

産生が促進し, 好中球の血管外浸潤や血管の透過性亢進, 血管内皮細胞の破壊がおき血管炎が形成される¹⁾.

小児に好発するとされ4~7歳に発症のピークがあり, 成人発症は全体の約5%程度と報告されている. 成人では薬剤, 食品, 寒冷, 悪性腫瘍などの多くの誘因が推測されている¹⁾. HSPの診断基準として The American College of Rheumatology (ACR) 分類基準(1990年)では, ①初発年齢が20歳以下, ②触知性紫斑, ③腸管アンギーナ, ④生検で細動脈, 細静脈血管壁に顆粒球浸潤を認める, の4項目のうち2項目以上を満たすとき, 87%の感度, 特異度をもって HSP と診断できるとしている¹⁾. 本症例では膝窩に触知性紫斑が出現し皮膚生検で表皮直下に顆粒球の漏出やフィブリノイド変性を認め, ACR 分類基準のうち2項目を満たしていたため HSP と診断した.

発症誘因としては感染, 薬剤, 悪性腫瘍, 食物, 寒冷などがある²⁾. 感染に併発する場合小児では上気道感染が先行することが多いが, 成人では上気道炎の先行は少なく, 外科手術後感染に伴い発症した症例の報告が散見される³⁾. 本症例では術後腹直筋下に膿瘍を形成し MRSA が培養同定されたが, 本症例と同様に外科手術後の MRSA 感染罹患後に HSP を発症した報告も認められた⁴⁾.

起病因としては MRSA や A 群 β 溶連菌のほかに肺炎球菌⁵⁾, ウイルス感染 (EB ウイルス⁶⁾ など) などが報告されている.

成人では HSP を契機に悪性腫瘍が発見されることもあり, paraneoplastic vasculitis として報告されている. 血液癌より固形癌で HSP が出現することが多いと報告される⁷⁾. 腫瘍発生により形成された免疫複合体が血管壁に沈着し血管内皮細胞を障害することにより発症する⁸⁾. 膀胱癌症例で HSP を認めた報告では, 本症例と同じく膀胱全摘後に HSP を発症したものが1例⁹⁾と BCG 療法中に発症したものが2例^{10, 11)}あった. 薬剤性としては BCG, ペニシリン, テトラサイ

クリン, アセトアミノフェン, コデイン¹²⁾などの報告がある. 本症例でも術後の発熱や局所の発赤に対し抗生剤を何度か変更しており, これらの薬剤によりアレルギー反応がひきおこされた可能性も考えられる.

本症例は悪性腫瘍に対する手術後に膿瘍を認め, 膿瘍の治療後に HSP を発症した. 本症例の誘因として経過からは感染・薬剤・悪性腫瘍が疑われるが原因の詳細な特定は困難であった. 悪性腫瘍の手術後に HSP を発症した報告は調べた限り11症例であった (Table 1)^{4, 7, 9, 13-20)}. うち4例に術後感染, 1例に癒着性イレウスを術後合併症として認めた. また術後合併症を認めなかった, あるいは経過が不明であった6例のうち1例は臍頭十二指腸切除, 1例は膀胱全摘術を行い, 1例は術前化学放射線療法を施行しておりこれらの症例での手術侵襲は高かったと思われる. 悪性腫瘍に加え術後感染や高い手術侵襲を伴うことでより IgA 産生能が亢進し HSP を発症した可能性も推測される. 本症例も膀胱全摘後感染を併発し IgA 産生能が亢進した状態であったと思われる.

HSP は全身性の血管炎によるものであり, 症状は皮膚・関節・腹部・腎症状を認める. 皮膚症状は最も頻度が高くほぼ100%の症例に出現するもので, 両下肢に触知性の紫斑を認め一般に自覚症状を欠く. 本症例では膝窩に紫斑を認めたが, HSP の紫斑は重力のかかる部分に現れやすく, 術後の感染などで比較的長時間臥床していたためと思われる. 関節症状は約50~70%の症例に出現し, 1週間程度で消失することが多い. 腹部症状も一過性であるが, 急性腹症で発症した場合や腸管穿孔, 腸重積などが合併する場合は手術適応となる. 腎症状は最も予後に影響を与える因子となり, 若年者より高齢者で頻度が高い. 血尿や蛋白尿が初期に見られることが多いが, 発症1~数カ月後に出現することもある. また紫斑病性腎炎を発症した場合は急速な腎不全, 尿毒症を来す例もあり, 症状消失後も半年程度の経過観察が推奨されている¹⁾. 本症例では尿中蛋白が出現したものの治療開始後約3週間で

Table 1. Summary of reported cases with Henoch-Schönlein purpura developed after operation of cancer

No	報告者	年齢/性	悪性腫瘍	術後合併症	症状	治療
1	吉屋ら	50代 M	肺癌	膿胸	腹痛・紫斑	PSL・第Ⅻ因子
2	窪田ら	75 F	食道癌	腹腔内膿瘍	紫斑・腎炎	PSL 大量
3	米田ら	64 F	胃癌	胸水から細菌	紫斑	安静
4	大内ら	54 M	大腸癌	なし (術前にも AP 発症)	紫斑・関節痛	PSL・第Ⅻ因子
5	市原ら	69 M	肝管癌	不明	不明	不明
6	三浦ら	74 M	大腸癌	癒着性イレウス	紫斑・腹痛	PSL
7	徳山ら	68 M	大腸癌	腹腔内膿瘍	紫斑・腹痛	PSL 大量
8	平尾ら	47 M	上顎洞癌	なし (化学放射線療法併用)	紫斑・関節痛	安静
9	近森ら	64 F	膵臓癌	なし	紫斑・腹痛	PSL
10	小原ら	70 M	膀胱癌	なし	紫斑・腹痛	PSL
11	Zurada ら	71 M	腎癌	なし	紫斑・腹痛	安静

消失した。検査所見では、血液検査で血清 IgA の増加、血中ⅩⅢ因子の減少、白血球数・CRP の上昇を認めることがあるが非特異的である。本症例では IgA や血中ⅩⅢ因子の減少は認めなかった。病理組織学的検査では皮膚生検を行うことがあり、これは特異所見の得られる検査である。真皮上層の細小血管を中心とした leukocytoclastic vasculitis、赤血球の血管外漏出が見られる。免疫抗体法では真皮上層の細小血管に沈着する IgA を認め本症に特徴的である¹⁾。本症例の皮膚生検では免疫抗体法を行わなかったが、血管周囲性に好中球浸潤とフィブリノイド変性を認め、症状と併せて HSP と診断した。

治療として血管炎・血管障害ガイドラインでは紫斑や腎症の状態が軽度の場合は安静とし、関節痛と腹痛に対しては非ステロイド性抗炎症薬やジアフェニルスルフォンの投与、中等症～重症の消化管症状・腎症の治療にはステロイド療法、免疫抑制療法などが行われるとしている²⁾。本症例では関節痛に対し当初非ステロイド性抗炎症薬とジアフェニルスルフォンを投与していたが効果がなかったため、ステロイドを開始した。

本症例では膀胱癌に対する膀胱全摘後に膿瘍を形成し、その治療の経過で HSP を発症した。HSP を契機に悪性腫瘍が発見された症例は過去に散見されたが、悪性腫瘍の術後に HSP を発症した症例の報告は少数であり、術後合併症があった症例や手術侵襲が比較的高い症例の術後に HSP を発症した傾向があった。本症例の発症の原因としては感染・薬剤・悪性腫瘍が疑われ原因は特定しえないものの、術後感染を防ぐことで使用薬剤を必要最小限にし感染による抗原抗体反応も防いだ結果、HSP の発症を防ぎえた可能性は否定できず、この点は反省点であったと思われる。

結 語

今回われわれは、膀胱癌に対し膀胱全摘術を施行した後腹直筋膿瘍を形成する経過で発症した HSP の 1 例を経験した。原因の特定はできなかったが、今後は悪性腫瘍の手術後におきる合併症として注意するべきものと思われる。

文 献

- 1) 松本義也：アナフィラクトイド紫斑 (Henoch-Schönlein 紫斑)。日皮会誌 **121** : 1573-1578, 2011
- 2) 川名誠司：皮膚血管炎のすべて Henoch-Schönlein 紫斑 (アナフィラクトイド紫斑)。Derma **156** : 8-13, 2009
- 3) 堺 則康, 青木見佳子, 弓削真由美, ほか：成人・中高年者および高齢者のアナフィラクトイド紫斑の特徴。西日皮 **66** : 395-400, 2004
- 4) 窪田公一, 田中知博, 額額真一郎：食道癌術後に発症し、ネフローゼ症候群をきたしたアナフィラクトイド紫斑の 1 例。日臨外会誌 **71** : 1462-1466, 2010
- 5) al-Sheyyab M, el-Shanti H, Ajlouni S, et al. : Henoch-Schönlein purpura: clinical experience and contemplations on a streptococcal association. J Trop Pediatr **42** : 200-203, 1996
- 6) Kim CJ, Woo YJ, Kook H, et al. : Henoch-Schönlein purpura nephritis associated with Epstein-Barr virus infection in twins. Pediatr Nephrol **19** : 247-248, 2004
- 7) Zurada JM, Ward KM and Grossman ME : Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy in adults. J Am Acad Dermatol **55** : 65-70, 2006
- 8) Fortin PR : Vasculitides associated with malignancy. Curr Opin Rheumatol **8** : 30-33, 1996
- 9) 小原 玲, 古平喜一郎, 梁取明彦, ほか：膀胱腫瘍にて施行した膀胱全摘後に Henoch-Schönlein 紫斑病を発症した 1 例。泌尿器外科 **15** : 350, 2002
- 10) 平山貴博, 松本和将, 坪井俊樹, ほか：BCG 膀胱内注入療法後にアナフィラクトイド紫斑を認めた 1 例。泌尿紀要 **54** : 127-129, 2008
- 11) Man DM, Fernandez-Ayala M, Garcia-Ibarbia C, et al. : Henoch-Schönlein purpura after intravesical administration of bacillus Calmette Guérin. Scand J Infect Dis **37** : 613-615, 2005
- 12) Santoro D, Stella M and Castellino S : Henoch-Schönlein purpura associated with acetaminophen and codeine. Clin Nephrol **66** : 131-134, 2006
- 13) 吉屋智晴, 河野 匡, 藤森 賢, ほか：肺癌術後膿瘍に合併した Henoch-Schönlein 紫斑病。日呼外会誌 **25** : 643-648, 2011
- 14) 米田雅子, 櫛原維華, 落合宏司, ほか：高齢者に生じたアナフィラクトイド紫斑の 2 例。皮の科 **7** : 665-671, 2008
- 15) 大内健嗣, 吉澤奈穂, 杉浦 丹, ほか：下行結腸癌を合併したアナフィラクトイド紫斑の 1 例。臨皮 **62** : 116-119, 2008
- 16) 市原麻子, 青井 淳, 若杉正司, ほか：アナフィラクトイド紫斑を契機に発見された悪性腫瘍の 2 例。西日皮 **68** : 618-621, 2006
- 17) 三浦文彦, 岡住慎一, 宮崎信一, ほか：大腸癌術後経過中に発症した Schönlein-Henoch 紫斑病の 1 例。臨外 **57** : 105-107, 2002
- 18) 徳山正徳, 藤森 明, 佐藤正彦, ほか：Anaphylactoid purpura による小腸出血に対して vasopressin の持続動注が著効した透析患者の 1 症例。透析会誌 **37** : 243-247, 2004
- 19) 平尾 隆, 佃 守, 持松いづみ, ほか：上顎洞癌治療中に発症したアレルギー性紫斑病の 1 例。耳鼻頭頸外科 **70** : 128-130, 1998
- 20) 近森文夫, 近森正幸, 北村龍彦, ほか：腓頭十二指腸切除術後に発症した Schönlein-Henoch 紫斑病の 1 例。日臨外医会誌 **58** : 2358-2361, 1997
- 21) 勝岡憲生, 川上民裕, 石黒直子, ほか：血管炎・

血管障害ガイドライン, 日皮会誌 **118** : 2095-
2187, 2008

(Received on October 29 2012)
(Accepted on May 16, 2013)